

論文内容要旨

Effects of general anesthetic-related drugs on substance P release in rat spinal cord dorsal horn neurons

-Studies using spinal dorsal horn tissue slice and in vivo microdialysis-

(ラット脊髄後角ニューロンからのサブスタンス P 遊離に及ぼす全

身麻酔関連薬物の影響

—脊髄後角組織スライスおよび in vivo マイクロダイアリシス法を用いた研究—)

主指導教員：入船 正浩教授

(医系科学研究科 歯科麻酔学)

副指導教員：谷本 幸太郎教授

(医系科学研究科 歯科矯正学)

副指導教員：津賀 一弘教授

(医系科学研究科 先端歯科補綴学)

向井 友宏

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

サブスタンス P (SP) は、11 個のアミノ酸からなる神経ペプチドである。SP は一次求心性ニューロン、特に C 線維に多く含まれ、侵害刺激に応じて脊髄後角にある神経終末のシナプス小胞から遊離され脊髄ニューロンに時間経過の長い脱分極をひきおこし、痛みを二次ニューロンへ伝達する。

全身麻酔状態は行動や知覚の要素からなり、鎮静、意識消失、鎮痛、筋弛緩、侵害刺激による体動の抑制（不動化）などが含まれる。外科手術には通常患者の不動化が必要であり、そのために全身麻酔薬や麻薬性鎮痛薬のような麻酔補助薬が使用される。手術時の持続する機械的・化学的疼痛は、特に C 線維を介して脊髄の二次ニューロンへ伝えられる。したがって、手術時には SP が遅い、持続的な痛みを伝えていると考えられる。我々の研究室では、ラット脊髄後根神経節 (DRG) 培養細胞を用い、侵害受容器の一つである TRPV1 受容体の作動薬 capsaicin もしくは高濃度 K^+ で刺激したときに SP 遊離量は有意に増加するが、麻薬性鎮痛薬である morphine はこれらの刺激による SP 遊離のいずれにも影響しないことを確認した。これは DRG 培養細胞に morphine による SP 遊離抑制機能がないことを示している。そこで、本研究では、全身麻酔関連薬物が脊髄後角神経での SP 遊離にどのような影響を及ぼすか、脊髄後角組織スライス及び free moving 下 in vivo マイクロダイアリシス法を用いて検討し、全身麻酔関連薬による抗侵害刺激作用と SP 遊離抑制作用の関係を解明することを目的とした。

脊髄後角組織スライスを用いた実験では、Wistar 系成熟ラットを用いて L4-L5 相当部の脊髄を取り出した後スライスし、このスライスを用いて capsaicin 刺激もしくは高濃度 K^+ 刺激誘発 SP 遊離に及ぼす morphine と α_2 受容体作動薬デクスメドミジンの影響を検討した。また、 γ -アミノ酪酸 (GABA) 受容体作動薬の propofol、ムシモール、バクロフェン、THIP と抗うつ薬のイミプラミンによる SP 基礎遊離量への影響を調べた。スライスから遊離した SP 量はラジオイムノアッセイ法で測定した。

In vivo マイクロダイアリシス法実験では、ラット脊髄 L4-L5 相当部の脊髄後角灰白質 entry zone にプローブを埋入してから 24 時間の回復期間を置いた後、ラット足蹠皮下に capsaicin を注射し、この侵害刺激による行動変化および SP 遊離に及ぼす morphine、デクスメドミジン、propofol およびイミプラミンの影響を同時に観察、定量した。Capsaicin 刺激による疼痛の評価は、2 分毎の flinching 回数を記録することにより行った。SP 量測定はスライス実験と同様に行った。

実験結果と結論を以下に示す。

1. 脊髄スライスに対する capsaicin 刺激あるいは高濃度 K^+ 刺激は SP 遊離量を有意に増加させたが、この増加作用は morphine やデクスメドミジンにより抑制された。また、propofol やイミプラミンにより SP 基礎遊離量は濃度依存性に増加した各種 GABA 受容体作用薬では、ムシモールで有意な増加を認めた。
2. Capsaicin 投与群と比較して、morphine、デクスメドミジン、イミプラミンの前処置では

flinching 回数を有意に減少させた。プロポフォールは capsaicin 投与直後の 2 分間は減少させなかったが、その後は有意に減少させた。

3. In vivo マイクロダイアリシス実験では, capsaicin 刺激により濃度依存的に SP 遊離量は増加したが, この増加は morphine, デクスメデトミジンおよびイミプラミンにより有意に抑制された。しかし, propofol では抑制されなかった。

侵害刺激受容後, 視床下部から痛みを制御するよう下位神経へ指令が送られるが, これを下行性疼痛抑制系と呼ぶ。この系を介しオピオイド神経は脊髄後角において一次知覚ニューロンとシナプスを形成し, 痛みの伝導路である一次知覚ニューロンから脊髄二次ニューロンへの出力をシナプス前抑制することで, 侵害刺激を制御している。Morphine はこの部位に作用し SP 遊離を抑制することにより, またデクスメデトミジンは脊髄侵害受容ニューロンの α_{2A} 受容体を刺激することで鎮痛作用を引き起こすといわれており, これらのことは今回の in vitro と in vivo の両方の実験で確認された。静脈麻酔薬の propofol は GABA 神経を促進するといわれているが, 今回の結果からは, 下行性疼痛抑制系を抑制するか, もしくは関与しないことが示唆された。一方, 慢性疼痛治療薬のイミプラミンは in vivo 実験において SP 遊離を抑制したことから, 下行性疼痛抑制系を介して鎮痛を生じたと考えられる。以上より, 全身麻酔関連薬による抗侵害効果の少なくとも一部は一次知覚ニューロンからの SP 遊離抑制作用を介することが明らかになった。